UNIVERSITE DE PARIS V – R. DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT ROYAL

23

Année : 1973 N° .....

THESE
pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Badia BEN MOUSSA née LARAQUI
le 5 Août 1947 à Casablanca (Maroc)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1973

L'ATTEINTE HEPATIQUE AU COURS DU MYELOME

Président : Monsieur le Professeur CL. LAROCHE

UNIVERSITE DE PARIS V – R. DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT ROYAL

Année : 1973 N° .....

THESE
pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Badia BEN MOUSSA née LARAQUI
le 5 Août 1947 à Casablanca (Maroc)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 197

L'ATTEINTE HEPATIQUE AU COURS DU MYELOME

Président : Monsieur le Professeur CL. LAROCHE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548017_0018

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GL.LAROCHE

QUI A BIEN VOULU NOUS FAIRE LE TRES GRAND HONNEUR

D'ACCEPTER LA PRESIDENCE DE NOTRE JURY.

A MONSIEUR LE DOCTEUR YVES BARRE

MEDECIN CHEF DU SERVICE DE MEDECINE DU CENTRE HOSPITALIER DE VERSAILLES, QUI NOUS A DONNE L'IDEE DE CE TRAVAIL, NOUS A AIDEE DE SES REMARQUES ET CONSEILS, NOUS A ENCOURAGEE ET A QUI NOUS TEMOIGNONS NOTRE TRES GRANDE RECONNAISSANCE.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHOME

MEDECIN CHEF DU SERVICE D'ANATOMO-PATHOLOGIE DU

CENTRE HOSPITALIER DE VERSAILLES EN LE REMERCIANT

D'AVOIR ACCEPTE DE DISCUTER AVEC NOUS DE CE SUJET.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

A MES PARENTS,

A MON EPOUX,

A TOUS LES CHERS AMIS QUI NOUS ONT ENCOURAGEE A REALISER CE TRAVAIL.

-=- INTRODUCTION -=-

Lors de notre stage dans le service du Docteur YVES BARRE, nous avons observé deux cas de myélome avec hypocholesterolémie.

Ce signe biologique a attiré l'attention sur la glande hépatique et des ponctions biopsies du foie ont été faites chez ces deux malades.

l'examen a conduit une fois à la constatation d'une plasmocytose hépatique et l'autre fois à l'intégrité anatomique et histologique du foie.

En reprenant l'étude de l'atteinte hépatique au cours de la maladie de Kahler nous avons dégagé certains faits :

- nous indiquerons d'abord nos propres observations,
- nous comparerons nos données à celles de la Littérature,
- nous commenterons les faits observés :

l'atteinte hépatique clinique qui retiendra peu notre attention
l'atteinte hépatique histologique et le mode de dissémination
l'atteinte hépatique fonctionnelle et les facteurs biologiques intéressés
La valeur de l'hypocholestérolémie en tant que signe de souffrance hépatique.

- nous signalerons les autres atteintes hépatiques observées au cours du myélome :

ictère
amylofdose

- nous chercherons des déductions pronostiques et thérapeutiques
- et nous tenterons de conclure.

- CHAPITRE I -

- NOS DEUX OBSERVATIONS -

- OBSERVATION N° I -

Madame M....., 67 ans est hospitalisée le 5 Août I970 pour anémie.

- L'histoire de la maladie montre que :
depuis un an, elle présente une dyspnée d'effort, ayant augmenté progressivement.

- Depuis Mai I970, la malade maigrit.

- En Juin I970, survenue d'une hémoptysie de peu d'importance, sans douleur thoracique ou des membres inférieurs ; deux à trois jours après, survient une seconde hémoptysie.

La patiente consulte alors son médecin qui demande un cliché thoracique et une numération formule sanguine. La numération globulaire montre I 400 000 Hématies et Madame M... est adressée à l'hôpital pour investigations complémentaires.

Au point de vue antécédents médicaux, on note :

I°) Une pleurésie très ancienne d'étiologie non déterminée.

2°) Une hypertension connue depuis des années avec une maxima entre 22 et 25.

3°) Des rectorragies assez récentes survenant après les selles chez cette patiente qui absorbe régulièrement des laxatifs.

Les antécedents obstétricaux montrent :

- une grossesse
- une hystéréctomie totale en I947 pour fibrome.

Habitus

On ne trouve pas de notion de tabagisme ni d'éthylisme.

La malade apportait quelques examens bilogiques en dehors de sa numération globulaire :

- Le 24 Septembre I968 : l'urée était à 0,29 g/l, le cholestérol total à I,49 g/l, la glycémie à 0,96 g/l, l'acide urique à 47 mg/l, le taux de prothrombine à 75 %.

- Le 23 Mai I969 : l'urée était à 0,24 g/l, les lipides totaux à 5,60 g/l, le cholestérol total à I,55 g/l, la glycémie à 0.,97 g/l, la Cytobactériologie urinaire était normale.

L'Examen à l'entrée du 5 Août I970 montre :

- une paroi abdominale très épaisse rendant la palpation difficile.
- l'absence d'hépatomégalie, mais peut être une splénomégalie.
- Des tâches purpuriques d'apparition récente sur la paroi abdominale
- Les bruits du coeur sont normaux, le pouls à 84, la T. A. à 2I - 9

.../...

- L'examen pleuropulmonaire montre des râles fins aux bases.
- Les aires ganglionnaires sont libres
- Le reste de l'examen est normal.

Les examens complémentaires :

Le 6 Août 1970 les G.R. sont à I.850.000 /mm3, l'hématocrite à I7 %, l'Hb (hémoglobine) à 5 g %, la valeur globulaire à 0,89, les Réticulocytes à 2,8 % soit 5I,800/mm3, les GB à 6.900/mm3 dont 46 % de Polynucléaires Neutrophiles et 54 % de Lymphocytes.

La V.S (Vitesse de sédimentation) à I60 - I80 à la première et deuxième heure.

[illegible] : L'Electrophorèse :

Protides totaux à I30 g/l

Sérum albumines	: 20 %	: 26 g/l
globulines Alpha I	: I %	: I,3 g/l
" Alpha 2	: 2 %	: 2,6 g/l
" Bêta	: 4 %	: 5,2 g/l
" Gamma	: 73 %	:94,9 g/l

[illegible] Le bilan Hépatique :

Phosphatases Alcalines	: 20 mU (Milli-Unités)
S.G.P.T.	: II mU.
Lipides totaux	: 3,IO g/l
Cholestérol total	: 0,56 g/l
Cholestérol estérifié	: 0,40 g/l
Cholestérol estérifié/ Cholestérol Total	: 0,7I
Réaction (Rn) de Mac Lagan	: 6 Unités Vernes
Réaction de Kunkel Zinc	: 7 Unités Vernes
Réaction de Burstein	:I8 Unités Vernes

L'Examen Cytobactériologique des urines montre des traces d'albumine.

- Devant l'anémie, l'énorme accélération de la V.S. et la perturbation importante des protides, on demande des radiographies du squelette : les radiographies du bassin, des côtes, de la colonne vertébrale montrent un aspect ostéoporrotique.

- Les radiographies des fémur montrent le même aspect et une transparence de la médullaire.

- Les radiographies des membres supérieurs révélent la même altération sans aspect de fracture visible.

- La radiographie pulmonaire montre des petites opacités diffuses.

.../...

Le 8 Août I970 une immunoélectrophorèse est faite :

- Les protides totaux sont à I08 g/l
- Le test de Sia est négatif
- Les conclusions de cet examen sont :

I°) Dans le sérum :

- diminution des Immunoglobulines normales
- Paraprotéine de type monoclonal et de spécificité Gamma G

2°) Dans les urines, on fait une étude des urines à la recherche des chaînes légères.

Le I0 Août I970 un myélogramme est fait :

- Moelle peu riche
- Erythroblastopénie
- 20 Plasmocytes dont I2 blastes (plasmoblastes et proplasmocytes)

Conclusion : Aspect évocateur de myélome

Le I3 Août I970 :

- on dose le Fer Sérique : 60 Gamma/I00 ml
- Capacité de fixation de la Sidérophiline : 346 Gamma
- Coefficient de saturation de la Sidérophiline : I8,59.

Le I4 Août I970 :

-Une nouvelle électrophorèse est faite et montre les mêmes résultats que précédemment.

- Les Transaminases :

S.G.P.T. : 40,5 mU
S.G.O.T. : 22,5 mU

On demande une mesure de la masse sanguine :

- Le volume sanguin total = 5,3I
- Le volume globulaire = 0,9I
- Le volume plasmatique = 4,4I

Ces éléments sont sans doute faussés par les globulines anormales.

.../...

Le I5 Août I970 :

- Des radiographies du crâne montrent des multiples géodes, notamment au niveau du diploë.

LE I8 Août I970 :

- Le lipidogramme montre :
  Des Béta-lipoprotéines à 52 %
  Des pré Béta-lipoprotéines à I6 %
  Des Alpha-lipoprotéines à 24 %
  NEFA à 8 %

LE I9 Août I970 : une biopsie hépatique est faite (Docteur DUBRUJEAUD)

l'examen histologique du Docteur CHOME constate les faits suivants :

" Le parenchyme hépatique montre qu'il existe des altérations notables caractérisées par une congestion de tous les capillaires sinusoïdes, des cellules généralement petites, foncées avec des noyaux doubles témoignant d'une hépatite certaine.

D'autre part, on est frappé de voir qu'il existe à proximité des espaces Porte, ainsi que dans les capillaires sinusoïdes des éléments cellulaires, arrondis, en migration. Cet aspect est parfaitement compatible avec une hémopathie. Cependant jamais les éléments cellulaires ne présentent de différenciation plasmocytaire. Cela tient au fait que les éléments immatures sont alors des Hémohistioblastes indifférenciés mais cela est compatible avec une localisation d'une hémopathie. On remarque d'autre part d'importants dépôts d'hémosidérine.

- Conclusion -

Hépatite certaine. Nombreux éléments en migration sans constituer de nodule, mais compatibles avec une hémopathie (leucose, plasmocytose etc...) "

LE 20 Août I970 :

- La protéinurie est à 0,3 g/24 heures
- La bilirubine totale est à 8mg/l.

.../...

Le 2I Août I970:

- une épreuve d'épuration à la Bromo-sulfo-Phtaléine (B.S.P) est faite

- à 5 mn = 54 mg/I
- à I0 mn = 40 mg/1
- à I5 mn = I6 mg/1

KI = 0,I22 : épreuve normale.

Le 24 Août I970 :

On recherche :

- Phosphaturie = 0,I0 g/1
- Calciurie = I37 mg/1 par 24 heures
- Clearance de la créatinine : 7I ml/mn (débit = I,6 ml/mn)
- Clearance de l'urée : 97, I ml/mn (débit = I,7ml/mn)

Le 25 Août I970 :

La masse sanguine est à nouveau mesurée, les résultats restent perturbés :

- Volume sanguin total : 5,2I
- Volume globulaire : I,4I
- Volume pasmatique : 3,8 1

LE 26 Août I970 :

Une cholecystographie montre une vésicule de volume important et d'opacification de faible intensité ; par contre la chasse vésiculaire est satisfaisante après repas gras. Absence de signe de lithiase.

Le Ier Septembre I970 :

Le myélogramme montre 27 % de plasmocytes, 2 % d'éléments blastiques et un aspect de moelle peu riche.

.../...

Le I9 Septembre I970 :

On demande un thromboélostogramme qui montre :

- r (Temps de réaction) = I9 mm (N = I5 à 2I)
- K (Vitesse de coagulation = à I3 mm
- r + K = 32 mm

a (amplitude maxima) = 42 mm (N = 56 à 64)

Conclusion : Aspect de thrombopénie

	Témoin	Malade
Temps de HOWELL ordinaire	2 mn	2 mn I5
Temps de HOWELL en silicone	6 mn 30	6 mn 30
Temps de Thrombine	28 s (secondes)	37 s

Temps de Quick = 85 %

- Le dosage des facteurs séparés montre :
  - Proaccélérine facteur (V) = 65 %
  - Proconvertine (VII + X) = 90 %
  - Prothrombine vraie = I00 %

Le I6 Septembre I970 :

Une seconde biopsie hépatique (Docteur DUBRUJEAUD) conduit au compte-rendu suivant (Docteur CHOME) :

" le prélévement examiné fait apparaître des éléments cellulaires à disposition cordonale ou trabéculaire, montrant ça et là quelques noyaux doubles. Il n'existe aucune ébauche de fibrose.

Par contre, autour des espaces Porte et dans les capillaires sinusoïdes, se trouvent des éléments cellulaires tous jeunes et actifs correspondant à une hémopathie et dont la structure est parfaitement compatible avec un myélome.

La différenciation plasmocytaire est cependant, comme toujours dans les tissus, mal déterminée et il s'agit souvent d'aspect hémohistioblastes indifférenciés".

.../...

Les autres examens durant l'hospitalisation ont montré les résultats suivants :

- Une prothrombinémie spontanée à 60 %
- Une V.S. toujours élevée entre I60 et I80 mm à la première heure.

L'analyse sanguine a montré une urée entre 0,34 et 0,50 g/l
une glycémie entre 0,80 et Ig/l
le plus souvent I g/l)
Un sodium (Na) un peu bas =
I26 meq(milli-équivalent)
Chlore (Cl) = 99 meq
Potassium (K) = 4 meq

En Résumé :

Il s'agit d'une malade de 67 ans hospitalisée pour anémie en rapport avec un myélome.

- La protidémie est à I30 g/l à l'entrée avec 73 % de Gamma globulines à l'éléctrophorèse.

- L'Immunoéléctrophorèse met en évidence une paraprotéine de type Gamma G.

- Il existe aussi à l'entrée une augmentation importante du volume plasmatique qui est en apparence le double de la normale, du fait de la mobilisation des globulines dans la technique de mesure et de calcul.

- Le Cholestérol et les lipides totaux sont effondrés : 3,IO /l de lipides et 0,50 g/l de cholestérol total , le rapport d'estérification est normal.

- La ponction Biopsie du foie révèle une infiltration plasmocytaire.

- Le reste du bilan hépatique est à peu près normal.

- Sous traitement spécifique du myélome, institué dès l'entrée :

  - ALKERAN : 5mg/j pendant I3 jours puis 2 mg/j
  - CORTICOPHERAPIE : 50 mg/j de PREDNISONE puis doses dégressives

- Et sous traitement héparinique institué pour éviter le danger thrombotique (I60 mg/j en perfusion), l'évolution est favorable :

I°) - Diminution apparente de la masse sanguine

2°) - Diminution de L'hyperprotidémie (le taux étant redevenu normal à la sortie de la malade).

.../...

3°) Augmentation du cholestérel et des lipides.

Seule l'anémie n'a pu être corrigée.

La malade sort avec un traitement corticoïde à doses dégressives. Il est prévu un contrôle clinique, biologique et hématologique régulier mais malgré nos recherches et une correspondance itérative, il n'a pas été possible de connaître les suites probablement défavorables de l'évolution de ce myélome. A fortiori, il n'a pas été possible de refaire un contrôle histologique du foie après traitement.

- OBSERVATION N° 2 -

Mme K..., 67 ans, est hospitalisée une première fois du 22/2/72 au 7/3/72 pour des douleurs diffuses et un amaigrissement très important.

A L'interrogatoire :

On apprend l'existence depuis le début du mois de Février 1972 :

1°) De douleurs diffuses à prédominance lombaire ou thoracique, intermittentes, importantes parfois au point d'entraîner une impotence fonctionnelle : la marche devenant impossible.

2°) D'Amaigrissement et d'anorexie progressifs.

3°) De grande Asthénie.

Les antécédents ne montrent rien de particulier (deux enfants dont un né par césarienne à 32 ans).

A l'examen :

On trouve une malade apyrétique, émaciée avec une raideur articulaire diffuse sans modification objective des articulations.

L'abdomen est tendu dans son ensemble, surtout au niveau de l'épigastre et des deux hypochondres. Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie.

.../...

L'Examen cardiovasculaire montre des bruits du coeur, une T.A (Tension Artérielle) et un pouls normaux. L'ECG (Electro Cardiogramme) montre une onde Q en D3.

Il existe des adénopathies inguinales droites, dures, roulant sous le doigt.

Le reste de l'examen paraît normal.

Les examens complémentaires montrent à l'électrophorèse du 25/2/72 :

- Protides totaux à IIO grs par litre
- Albumines : 28 %
- Globulines ALPHA I : 3 %
- Globulines ALPHA 2 : 7 %
- Globulines BETA : 8 %
- Paraprotéine GAMMA : anormale

Le Bilan Hépatique :

- Phosphatases Alcalines normales
- Transaminases normales
- Lipides totaux : 3 grs par litre
- Cholestérol total : I,3I g/l
- Cholestérol Estérifié : 0,8I g/l
- $\frac{\text{Cholestérol Estérifié}}{\text{Cholestérol Total}} = 0,62$
- Réaction de MAC LAGAN : 34 Unités Vernes
- Réaction de KUNKEL Zinc : 60 " "

Les autres examens durant l'hospitalisation donnent les résultats suivants :

- G.R. (Globules rouges) entre 2 et 3 millions par mm3
- G.B. (Globules Blancs) entre 6 500 et 9 000 par mm3
- V.S. entre I60 et I80 à la première et deuxième heures.

.../...

-Glycémie entre 0,77 et 0,86 g/l

- Taux de Prothrombine à 90% .

- Fer Sérique : 35 Gamma pour I00 ml = Anémie Hypochome Ferriprive.

- Cytobactériologie urinaire :I2 000 Leucocytes
80 000 Hématies
I7600 Hyalins et mixtes.

Examen Bactériologique : pas de germe.

- protéinurie :traces indosables inférieures à 0,05 g/l.
- Albumine de BENCE JONES négative.
- Clearance de l'urée : 33,8ml/mn.
- Urée : 0,82 g/l.
- Calcémie : 88 mg/l.
- Sodium (Na) : I2I meq.

Le 3/3/I972 une ponction sternale est faite,elle montre :

- Moelle peu riche,érythroblastopénie.
- Plasmocytose(certains plasmocytes sont vacuolés,dystrophiques).

Conclusion: aspect compatible avec une maladie de KAHLER.

Le traitement institué consiste en: deux comprimés d'ALKERAN par jour.

La malade reçoit deux culots de 400 cc de sang pendant son séjour.

Elle sort le I6/3/I972 .

Le 26/3/I972 : seconde hospitalisation pour douleur de la jambe gauche.

L'examen montre un oedéme infiltrant toute la jambe gauche,blanc,mou, mais peu douloureux avec lacis veineux superficiel,le mollet est très tendu, il existe un signe de HOMANS.

La température est à 38°, l'état général est cachectique.

Pas de douleur provoquée ailleurs, pas de fracture .

L'examen cardio-vasculaire montre une tachycardie en rapport probablement avec l'anémie

L'abdomen est souple et ne révèle pas d'anomalie.

Il existe une polypnée superficielle.

L'examen neurologique montre une abolition des réflexes achilléens, des réflexes C_7 , C_8

.../..

Les examens paracliniques durant cette seconde hospitalisation montrent:

- une anémie entre deux et trois millions par mm^3
- une leucopénie: I800, 2500, 3I00, 4I00 éléments par mm^3
- une plaquettopénie: 95000, 55000, 50000 éléments par mm^3.

Le taux de prothrombine sous 300 mg d'héparine:48%,70%,65%,50% .

- L'epreuve d'élimination de la B.S.P:

à 5 minutes	: 30mg/l
à I0 "	:22 mg/l
à I5 "	: I8mg/l
à 45 "	: I6mg/l
à 75 "	: I3mg/l
àI20 "	: IImg/l

K_I : 0,05 K_2 : 0,004

- Le bilan hépatique etl'électrophorèse:

27/03/I972	30/C3/I972
SGPT, SGOT :N(Normales)	N
Phosp. ald.:58 U.VERNES	N
Lip. tot. : 2,90 g/l	3,3 g/l
Chol. tot. : Ig/l	0,88 g/l
Chol.Est. : 0,63 g/l	0,5 g/l
Chol.Est. / Chol.tot. = 0,63	0,67
Rn de MAC LAGAN: 3 U.VERNES	3 U.VERNES
Rn deKUNKEL ZINC:I50 "	I40 "
Rn de BURSTEIN : N	N
Rn de GROS : Iml	I,I ml
L'électrophorèse:	
Protides totaux :9I g/l	85g/l
Albumines :I9 %	I9 %
Globulines Alpha I :I5 %	5 %
" Alpha 2 : 8 %	8 %
" Beta : 6 %	6 %
" Gamma :62 %	62 %

..../...

L'immunoélectrophorèse du 28/02/I972 montre :

Protides		: IIOg/l
Albumine		: 28 %
Globulines	Alpha I	: 3 %
"	Alpha 2	: 7 %
"	Bêta	: 8 %
Paraprotéine + Gamma		: 54 %

Conclusion de l'immunoélectrophorèse: Myélome Gamma G.

- Immunoglobulines (Ig) G typiquement myélomateuses.
- -Très importante diminution des Ig A et Ig M.
- Diminution de l'albumine et de la préalbumine,de la Transferrine, de la Bêta$_I$ C Bêta I A globuline.

Notre patiente décède le Ier Avril I972 dans un tableau de dénutrition extrême. Une biopsie hépatique est faite post mortem; le fragment du parenchyme hépatique examiné au microscope révèle: " une structure histologique sans aucune altération".

Conclusion: Aucun stigmate de la maladie de KAHLER au niveau du parenchyme hépatique" (Dr. CHOME)

EN RESUME

Il s'agit d'une maladie de KAHLER de type Gamma G chez une femme de 67 ans,extrêmement évolutive puisque la vitesse de sédimentation est I76-I80 (première et deuxième heure) et les protides àIIO g/l.

Par ailleurs les lipides totaux sont à 2,90 g/l puis à 3,3 g/l et le cholestérol à I g/l puis à 0,50 g/l.

Malgré la tentative d'enrayer la progression de la maladie par deux comprimés d'Alkéran par jour, les lésions osseuses et l'insuffisance rénale ont rapidement augmenté;la malade est décédée dans un tableau de cachexie avec suffussion sanguine extrême.

La similitude de ce Myélome avec notre première observation quant à l'abaissement considérable des lipides et du cholestérol,a conduit à pousser les investigations hépatiques.

En fait, dans ce deuxième cas, la biopsie hépatique pratiquée aprés le décès est restée normale.

.../...

-CHAPITRE II -

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

C'est en 1845 que débuta l'histoire du myélome à propos d'un malade de MACINTYRE ; ce dernier, DALRYMPLE et BENCE JONES étudièrent les différents aspects de la maladie, appelée alors "Mollities ossium".

En I900, WRIGHT reconnut l'envahissement des tissus proches des lésions squelettiques mais l'envahissement "extramédullaire" aurait été rapporté pour la première fois en I873 chez un patient d'ARNOLD qui présentait une atteinte hépatique, splénique et ganglionnaire.

L'atteinte hépatique au cours du myélome multiple, a été rarement étudiée isolément, mais elle l'a été dans le cadre de "l'envahissement extrasquelettique" de cette affection.

A ce sujet, il sera d'abord rappelé les localisations viscérales globales de la maladie de KAHLER ; l'atteinte hépatique sera ensuite étudiée isolément.

Au début de l'histoire du myélome, on considérait les localisations viscérales comme extrêmement rares et la découverte d'un cas avec une telle atteinte faisait l'objet d'une publication.
Grâce à une meilleure connaissance de la maladie, à une pratique plus courante d'autopsies avec étude histologique méticuleuse des différents organes de myélomateux, il a été constaté que l'atteinte viscérale est loin d'être rare et serait même la règle.
Tous les organes peuvent être atteints puisque c'est une maladie "de système" atteignant avec prédilection les os mais pouvant également être ubiquitaire dans l'organisme.

La fréquence de l'atteinte "extrasquelettique" est très inégale et varie selon les auteurs, cependant la plupart rapportent que les organes hématopoétiques sont le plus souvent envahis : foie, rate, ganglions ; l'atteinte rénale est encore plus spécifique et on connait son rôle pronostique.

Plus précisément :

.../...

I°) L'atteinte splénique :

La splénomégalie se rencontre dans 2I % à 3I % des cas selon les auteurs (KENNY et MOLONEY, PENDE et CHIARONI; J. BOUSSER).

- Elle est largement palpable ou à peine percutable.

- A l'examen macroscopique, le volume est le plus souvent normal ou peu augmenté : sur 300 observations de CHURG et GORDON, deux rates seulement ont un volume augmenté de façon notable.

La consistance est en général un peu plus ferme que normalement.

L'aspect est normal, ou bien la structure folliculaire est un peu modifiée : atténuée ou parfois complètement effacée.

L'infiltration nodulaire peut être observée avec des nodules de forme et de taille variables ; l'infiltration macronodulaire reste rare (une observation D'OSGOOD et HUNTER, une de DI GUGLIELMO, une de CHURG et GORDON).

- A l'examen microscopique, l'infiltration splénique est courante : 60 à 70 % des cas (CHURG et GORDON, HAYES et collaborateurs).

Dans notre observation de Madame M..., cliniquement la rate était peutêtre un peu augmentée de volume mais il n'y a eu ni vision macroscopique ni examen microscopique.

2°) L'atteinte ganglionnaire :

Elle serait un peu plus rare que l'atteinte splénique et hépatique.

- cliniquement, la présence d'adénomégalies reste rare. On rencontre le plus souvent des microadénopathies à la limite du pathologique ; les territoires superficiels étant moins intéressés que les territoires profonds.

- Macroscopiquement :

Le volume est soit normal, soit légèrement augmenté.

La consistance est généralement un peu plus ferme que la normale...

.../...

L'aspect peut être normal ou bien l'architecture folliculaire est remaniée ; l'infiltration nodulaire présente les mêmes diversités que pour la rate.

- Microscopiquement : il existe un envahissement de la médullaire où les cellules myélomateuses sont soit éparpillées, soit assemblées en foyers. Il y a parfois un remplacement progressif des lymphocytes par les plasmocytes.

- Notre seconde observation présentait des microadénopathies inguinales dures qui ont été simplement relevées.

3°) L'atteinte rénale :

Elle est à juste titre l'objet du principal intérêt des différents auteurs.

Sa fréquence est telle que cette localisation fait partie du tableau classique du myélome multiple. Elle est de l'ordre de 70 % des cas de myélomes confirmés (GESCHICKTER et COPELAND) mais est rarement révélatrice du myélome (IO % des cas).

Les signes urinaires sont l'Albuminurie habituelle (58 % des cas dans la statistique de MALLARME) ou l'Albuminurie de BENCE-JONES : 50 % des cas et on n'ignore pas que dans 2/3 des cas, l'issue fatale de la maladie de KAHLER est étroitement liée à une insuffisance rénale azotémique progressive : l'urée chez notre malade Madame K... a augmenté progressivement et les fonctions rénales se sont rapidement altérées ; chez Madame M... le bilan rénal était moins perturbé.

Le mécanisme de cette atteinte rénale relève de plusieurs facteurs : dépôts protidiques tubulaires, lésions moindres glomérulaires, infiltration myélomateuse, sclérose corticale et médullaire, parfois amylose et précipitation calcique ; la défaillance rénale serait dûe d'abord à l'obstruction mécanique des tubules rénaux par la précipitation de la protéine de BENCE-JONES, il s'y ajoute la néphrocalcinose et plus rarement l'amylofdose.

.../....

4°) Les autres localisations relativement fréquentes que nous ne ferons que citer :

- Manifestations neurologiques
- Manifestations pulmonaires et plus rarement
- Manifestations glandulaires ; au niveau du tractus digestif, de la peau etc...

Ainsi toutes ces manifestations viscérales relèvent de plusieurs mécanismes, plus ou moins intriqués : "infiltration myélomateuse, dysglobulinémie, amyloïdose et infections surajoutées favorisées par le faible pouvoir immunitaire de la globuline anormale "P. LEBON" et montrent l'aspect ubiquitaire d'une telle maladie.

5°) L'atteinte Hépatique :

L'atteinte du foie au cours du myélome a été étudiée surtout au point de vue histonatomopathologique, beaucoup moins au point de vue clinique et biologique.

L'interrogatoire : oriente quelquefois vers le foie lorsqu'il existe un syndrôme douloureux abdominal à type de pesanteur, ou des nausées, ou parfois même une colique hépatique.

L'examen : s'il montre le plus souvent un foie de volume normal (nos observations) peut révéler également une hépatomégalie modérée et parfois même considérable (mais ceci ne se verrait que dans les leucoses à plasmocytes) ; c'est ainsi que LEBOUC dans sa thèse, ne retrouve l'hépatomégalie que dans 20 % des cas (7 observations /35) contre 26 % dans les stastistiques d'ADAMS ; 40 % dans celles de SNAPPER ; 46,7 % de Di GUGLIELMO ; 37,5 % de PENDE et CHIARONI.

- L'Hypertrophie est en général globale, prédomine exceptionnellement sur l'un ou l'autre lobe.

.../...

- La consistance du foie est ferme mais non dure : la surface est lisse le plus souvent ; rarement nodulaire.

- La sensibilité Hépatique est nulle ou faible.

- Le rebord inférieur du foie est régulier.

- L'Hépatomégalie est soit isolée, soit associée à une splénomégalie (association de règle anatomiquement).

- L'examen de l'abdomen ne montre pas de signe d'Hypertension Portale : il n'y a jamais de circulation collatérale, ni d'angiomes stellaires, ni d'ascite d'après LICHTENSTEIN. Un cas d'ascite hémorragique est cependant cité par POTH et GEORGE.

- L'examen peut montrer un subictère conjonctival, témoin souvent de l'anémie, l'ictère cutanéo-muqueux restant rare.

- H. LIGHTENSTEIN met l'accent sur quelques particularités cliniques et paracliniques du Myélome avec atteinte Hépatique :

- Sur la plan clinique :

I) - Constance et importance des signes généraux : asthénie, amaigrissement, anorexie, fièvre.....

2) - Relative fréquence du syndrôme hémorragique : hémorragies nasales, gingivales, cutanées, rarement digestives.

3) - Fréquence des infections pulmonaires

4) - Absence ou discrétion des signes osseux fonctionnels, du moins au début : ce serait même un signe individualisant les formes hépatiques.

5) - Il en est de même des signes neurologiques et urinaires.

Sur la plan paraclinique :

I) - Les radiographies osseuses montreraient plutôt une ostéoporrose homogène, généralisée prédominant sur le rachis, que les images habituelles de lacunes à l'emporte-pièce.

Les tassements vertébraux seraient fréquents, parfois latents, parfois révélés par des douleurs radiculaires ou à type de lombalgies.

2) - La Vitesse de sédimentation est toujours très accélérée.

3) - Syndrôme hématologique :

a) La numération formule sanguine outre l'anémie habituelle du myélome montre le plus souvent une hyperleucocytose avec polynucléose et non avec la classique mononucléose, la plasmocytose sanguine restant rare.

b) Le myélogramme révèle comme dans la forme habituelle des plasmocytes soit d'aspect normal soit plus fréquemment d'aspect pathologique et dont le nombre est variable : 27 % de Plamocytes chez notre première malade et plasmocytes dystrophiques chez la seconde.

Madame M... dont l'atteinte hépatique a été confirmée anatomiquement présentait effectivement certaines des particularités précédentes :

- Pas de symptômes fonctionnels osseux
- Amaigrissement
- Présence de signes hémorragiques (hémoptysies, tâches purpuriques, rectorragies)...
- Présence d'aspect ostéoporrotique sur les radiographies osseuses.
- la V.S. toujours très accélérée
- Anémie importante
- Traces d'Albumine dans les urines.

.../...

Atteinte Hépatique fonctionnelle :

Elle n'a pas retenu l'attention de beaucoup d'auteurs, certains même affirmant qu'il n'y a jamais de perturbation des épreuves fonctionnelles hépatiques (OLMER etc...), nous pensons que son étude mériterait plus d'intérêt.

Comme LEBOUC, nous adoptons la classification de FAUVERT qui distingue :

A) - L'exploration de la fonction biliaire :

Elle s'attache à étudier le métabolisme et l'excrétion des constituants essentiels de la bile :

I) - Les pigments biliaires et en pratique la bilirubinémie, les sels biliaires dans le sang (et dans les urines) ne montrent pas d'anomalie (cas de LEBOUC, GLENCHUR, ZIMMERMAN et WINDELL). Dans nos observations, seul la bilirubinémie a été explorée et s'est révélée normale.

2) - Les phosphatases alcalines ont été successivement à 20 mU (milli unités) chez notre première patiente, à 58 mU chez la seconde, donc normales

3) - Le taux de cholestérol total a retenu davantage notre attention. C'est son effrondement qui nous a incités à pratiquer une Ponction Biopsie du foie.

La première patiente a présenté à l'entrée un cholestérol total à 0,56 g/l avec une lipidémie à 3,10 g/l

La cholestérolémie a varié au cours de l'hospitalisation (voir tableau).

Notre deuxième sujet avait un Cholestérol total à 1,31 g/l puis à 1g/l.

.../...

CAS N° I : Myélome Gamma G	LIPIDES	CHOLESTEROL TOTAL
5.8. I970	3,IO g/l	0,56 g/l
IO.8. I970	2,8 g/l	0,70 g/l
I4.8. I970	3 g/l	I g/l
I9.8. I970	3,7 g/l	I,5 g/l
2I.8. I970	3,9 g/l	I,42 g/l
I.9. I970	4,5 g/l	I,24 g/l
CAS N° 2 : Myélome Gamma G		
25.2. I972	3 g/l	I,3I g/l
27.3. I972	2,9 g/l	I g/l
30.3. I972	3,3 g/l	0,88 g/l

Cette notion d'Hypocholestérolémie dans le myélome est connue.

Certes, sa fréquence et son importance sont variables: DELBARRE rapporte I cas de Myélome BETA avec un cholestérol total à 0,98 g/l, et une lipidémie à 3,40 g/l; I cas de myélome Gamma, avec un cholestérol total à 0,68 g/l et une lipidémie à 2g/l. Il trouve des chiffres voisins de la normale dans la plupart des cas qu'il a étudiés.

LEBOUC dans l'étude de 46 dossiers biologiques trouve souvent des taux plutôt abaissés mais inférieurs à Ig/l dans deux cas seulement sur treize.

SACHS et collaborateurs sur Onze cas étudiés trouvent 2 myélomes BETA avec hypcholestérolémie et hypophospholipidémie.

Au cours de ces dernières années, la notion de fréquence de l'hypocholestérolémie au cours du myélome paraît admise par de nombreux auteurs. On a ainsi pu dire que : l'hypocholestérolémie nette dans la macroglobulinémie de WALDENSTROM est aussi de constatation banale au cours du myélome multiple où elle se situe entre 0,50 g/l et I,70 g/l "(L.AUBERT, P. DETOLLE et D. PICARD, G. COTTE).

.../...

BOUSSER, LEBON ont également signalé la fréquence de ce signe. Pour LICHTENSTEIN, ce stigmate biologique serait constant en cas d'atteinte hépatique.

J. DEBRAY et Mme ETIENNE rapportent que si on fait systématiquement des dosages du cholestérol et des lipides au cours des myélomes multiples, on trouve dans près de 30 % des cas, des chiffres abaissés de manière significative.

B) L'exploration de l'insuffisance Hépato-Cellulaire :

I) - L'exploration du métabolisme protéique est évidemment toujours perturbée puisque le myélome est par définition une dysglobulinémie.

Le taux de l'Albumine est presque toujours abaissé : Chez notre premier cas, pour une protidémie à I30 g/l, l'Albumine est à 26 g/l soit 20 %, dans notre deuxième cas les taux étaient successivement à 30,8 g/l soit 28 % des protides puis I7,3 g/l (I9 % des protides) et I6,I5 g/l (I9 % des protides).

Ce chiffre inférieur à 35 g/l se rencontre dans 3/4 des cas selon LEBOUC et les chiffres inférieurs à 20 g/l ne sont pas rares.

Quant aux facteurs de la coagulation étudiés, il a été observé chez Madame M... un aspect thrombopérique du thromboélastrogramme ; le temps de thrombine qui dose le fibrinogène était à 37" (secondes) contre 28 " chez le témoin.

Le temps de QUICK était à 85 % et ses facteurs séparés ont donné :

- Proaccélérine (V) : 65 %
- Proconvertine (VII) : 90 %
- Prothrombine vraie à I00 %

Chez Madame K... le taux de prothrombine sans héparine a été à 90 %

.../...

Nous constatons donc dans le premier cas une diminution du taux du fibrinogène (puisque la constante" a du thromboélastogramme est abaissée et que le temps de thrombinoformation est allongé). Le temps de QUICK est un peu abaissé et l'atteinte porte surtout sur la proaccélérine.
Toutes les études faites à ce propos rapportent l'existence de troubles de la coagulation et beaucoup (dont MALLARME et collaborateurs) insistent sur le déficit en prothrombine, proaccélérine et proconvertine (observé chez 5 malades sur 9 de MALLARME).

On signale également des dificits en facteur STUART (X) et antithémophilique B.

Pour la fonction de catabolisme protéique, nous n'avons étudié que le taux de l'urée sanguine ; la diminution de ce taux qui existe dans les atteintes cellulaires hépatiques graves n'a été observée ni dans nos 2 observations ni dans celles de la littérature ; au contraire, on note habituellement une augmentation de l'urémie dûe à l'atteinte rénale.

2) - Quant au métabolisme glucidique , nous n'avons étudié que la glycémie qui chez Madame K... a été toujours basse : 0,86 g/l à 0,77 g/l et nous ne ferons que signaler à ce propos un cas de maladie de KAHLER avec hypoglycémie : "Fait tout à fait exceptionnel et dont l'étiologie extrahépatique a été démontrée, mécanisme dû à la consommation exeessive de glucose par les cellules tumorales" (M. TULLIEZ, FENDLER, FRITEL.)

3) - L'exploration du métabolisme des lipides ; il a déjà été insisté sur l'abaissement des lipides totaux et du cholestérol total mais on doit aussi discuter la valeur du cholestérol estérifié et du rapport $\frac{\text{Cholestérol Estérifié}}{\text{Cholestérol Total}}$

Dans un tableau, nous rappellerons les chiffres obtenus chez nos deux malades.

Voir tableau ci-après. ..../...

Outre l'hypolipidémie et l'hypocholestérolémie totale, une diminution de la fraction estérifiée doit donc être soulignée. Le rapport $\frac{\text{Cholestérol Estérifié}}{\text{Cholestérol Total}}$ est toujours resté normal : la constance de ce rapport a été soulignée par LEBOUC et FAUVERT. Nous attirons l'attention sur la chute de la fraction estérifiée dont nous allons tenter de montrer l'intérêt.

Madame M...	Lipides	Chol.Tot.	Chole.Est.	Chol.Est. / Chols.Tot.
6.8.70	3,10 g/l	0,56 g/l	0,40 g/l	0,70
10.8.70	2,80 g/l	0,70 g/l		
14.8.70	3 g/l	I g/l		
19.8.70	3,9 g/l	I,5 g/l		
21.8.70	3,9 g/l	I,42 g/l		
I.9.70	4,50 g/l	I,24 g/l		
Madame K...	**Lipides**	**Choles.Tot.**	**Chol. Est.**	**Chol.Est / Chol.Tot.**
25.2.72	3 g/l	I,3 g/l	0,8I g/l	0,62
23.3.72		I g/l	0,63 g/l	0,63
30.3.72		0,88 g/l	0,5 g/l	0,67

- Résultats de la lipidémie et Cholestérolémie durant l'hospitalisation de nos deux malades.

.../...

C)L'exploration du syndrôme inflammatoire :

Les phénomènes inflammatoires sont constants ; ils intéressent de façon élective le mésenchyme, spécialement le système réticulo endothélial dont le foie abonde et reflètent les désordres protidiques ; l'électrophorèse précise l'augmentation des globulines, le plus souvent Gamma G (nos deux cas) ou Bêta G.

L'immunoélectrophorèse révèle des paraprotéines du type I g G ou Ig A, rarement Ig D ou Ig E.

L'immunochimie montre le caractère monoclonal de la paraprotéine.

Dans notre première observation, les tests de floculation étaient normaux, sauf la réaction de GROS qui était une fois légèrement perturbée.

Dans le second cas, ces tests étaient perturbés, surtout la réaction de KUNKEL ZINC et la réaction de GROS.

Certains rapportent la positivité du test de MAC LAGAN dans les myélomes Gamma G, d'autres trouvent dans ce type de myélome une augmentation du test de KUNKEL au sulfate de zinc toujours accompagnée d'un chiffre normal du test au thymol. Il n'apparaît pas que ce fait ait une grande signification.

D) L'exploration de la cytolyse hépatique :

La cellule hépatique n'est pas lysée et on ne trouve ni augmentation nette des transaminases, ni augmentation de la sidérémie ; l'hyposidérémie est plutôt la règle chez ces malades anémiés et qui saignent facilement. C'est ce que nous avons observé dans nos cas.

E) L'exploration des fonctions d'épuration plasmatique :

Nous n'avons pratiqué que l'épreuve à la Bromosulfo-Phtaléine qui explore la valeur fonctionnelle de la cellule hépatique noble, les clearences Küpfériennes de pratique peu courante n'ayant pas été réalisées.

.../...

Selon les études faites, ce test montre une discrète rétention de la Brolo-Sulfo-Phtaléine : WALSCH a trouvé un léger retard à l'élimination de cette substance dans 8 cas sur 22.

Notre première observation dont l'atteinte histologique était certaine, avait une épreuve d'élimination de la B.S.P. normale.

Notre seconde malade présentait une rétention certaine de cette substance.

Nous verrons dans le chapitre suivant la valeur de cette rétention.

L'Atteinte Hépatique Anatomique :

C'est sûrement cette partie qui a été le plus étudiée, quant à sa fréquence, son aspect macroscopique et son aspect microscopique.

A) - Fréquence :

Elle varie de façon nette selon que l'on considère l'atteinte macroscopique ou microscopique ; même en l'absence de modification visible, très souvent existe une infiltration histologique (JAFFE et LICHTENSTEIN, PASMANTIER et AZAR...)

Le premier cas signalé appartient à ARNOLD en 1873.

En 1928 GESCHICKTER et COPELAND relèvent 1o cas d'atteinte hépatique sur 425 cas de myélomes présentant des localisations "extramédullaires"

CHURG et GORDON en 1950, sur 30 cas de myélomes autopsiés trouvent 14 cas avec lésion hépatique et présentent le tableau suivant :

.../...

CAS	Poids	Infiltrations macroscopiques	Infiltration microscopique
I	I.660 g	0	2
2	I;500 g	3	3
3	2.300 g	0	3
4	I.625 g	0	3
5	I.340 g	I	2
6	I.575 g	0	2
7	I.925 g	2	3
8	3.300 g	3	3
9	I.030 g	0	I
IO	I.I80 g	0	I
II	I.250 g	0	I
I2	2.000 g	2	3
I3	I.300 g	0	I
I4	3.300 g	4	4

Il n'y a pas de relation étroite entre le volume du foie et l'intensité de l'envahissement.

PASMANTIER et ASCR trouvent sur 57 cas de myélomes autopsiés 3 cas d'atteinte hépatique macroscopique contre I4 cas d'atteinte microscopique.

En I952 HAYES et BENNETT trouvent dans la littérature I82 cas de myélomes avec atteinte "extramédullaire" : I09 de ces cas présentent des lésions hépatiques qui se situent ainsi au Ier rang des localisations extramédullaires.

Sur 27 cas personnels autopsiés, la glande hépatique était atteinte dans IO cas.

LEBOUC trouve une atteinte hépatique dans chacune des 3 vérifications anatomiques qu'il a faites.

.../...

PENDE et CHIARONI évaluent cette atteinte à 50 % des cas.

Nous voyons que si le pourcentage d'atteinte hépatique varie d'un auteur à l'autre, il n'en reste pas moins qu'il est relativement important dans la plupart des statistiques,

B) - Aspect macroscopique :

Etudié par laparoscopie ou plus souvent par autopsie. le foie peut être de volume normal (I.500 à 2.000 g) ou très peu augmenté : II sur I4 cas de CHURG et GORDON, rarement très augmenté : 3.300 g.

- Aspect : - La forme est conservée.

- La coloration est normale, parfois plus claire.

- La surface est soit lisse, soit irrégulière, parsemée de nodules sous capsulaires ou intraparenchymateux, uniques ou multiples mais peu nombreux, de la taille d'une tête d'épingle à celle d'un pois (0,I cm à I cm de diamètre), nodules blanchâtres généralement bien circonscrits, les nodules tumoraux plus gros sont rares et sont plus ou moins bien limités.

La surface peut être quelquefois sillonnée par des bandes de tissu tumoral, bandes plus ou moins linéaires, plus ou moins irrégulières, parfois diffuses et pouvant brouiller l'aspect lobulaire du foie.

A la coupe : l'aspect est parfois congestif, avec parfois même aspect de foie muscade dû à la stase circulatoire.

C) - Aspect microscopique -

Il met en évidence diverses variétés de lésions : chez notre malade, les altérations hépatiques étaient marquées et faites :

.../...

I°) d'une congestion de tous les capillaires sinusoïdes et de la présence de cellules généralement petites, foncées, à double noyau, à disposition cordonale ou trabéculaire.

2°) à proximité des espaces Porte, ainsi que dans les capillaires sinusoïdes existent des éléments indifférenciés, immaturs qui sont des hémohistioblastes et non des plasmocytes différenciés. Ces éléments en migration ne réalisent jamais de nodules, les éléments sont tous jeunes et actifs, "correspondent à une hémopathie et dont la structure est compatible avec un myélome".

Sur les frottis, les éléments plasmocytaires sont vus plus nettement.

Comme dans notre observation, les cas rapportés dans la littérature montrent que les lésions portent essentiellement sur les capillaires sinusoïdes et les espaces Porte ou à proximité.

Pour certains (OLMER, MONGIN, MURATORE et DENIZET, CHURG et GORDON, HAYES et BENNETT) les cellules myélomateuses apparaissent plus souvent dans les sinusoïdes que dans les espaces Porte.

Les cellules qui infiltrent ces lieux peuvent être des éléments jeunes qui ont des aspects aussi anormaux que ceux que l'on rencontre dans la moelle osseuse : cellules avec anomalies de taille, ou de structure cytoplasmique tel le cytoplasme de la cellule de MOTT ; anomalies du noyau qui est bourgeonnant avec un ou plusieurs nucléoles, parfois volume nucléaire anormal et mitoses atypiques.

Dans notre observations, il s'agit bien de cellules jeunes, actives avec des anomalies nucléaires et cytoplasmiques certaines.

Ces cellules peuvent être également des éléments lymphoïdes pathologiques, des éléments histiocytaires et des éléments plasmocytaires rarement normaux, qui souvent ont les anomalies et les dystrophies de ceux qu'on voit sur le médullogramme.

.../...

Ces cellules paraissent libres dans les sinusoïdes ou adhérentes à leur paroi.

Nous avons observé des infiltrats diffus dans les sinus et les espaces Porte mais pas de foyer véritable.

L'infiltration peut être massive : sinusale, portale , périportale et intercellulaire, pouvant entraîner une destruction du tissu hépatique (destruction diffuse dans 2 cas de CHURG et GORDON).

On a décrit des infiltrations de type leucosique comprenant des amas cellulaires soit périportaux, soit parenchymateux avec dissémination dans les sinusoïdes.

Quant les cellules pathologiques sont groupées, elles réalisent des formations nodulaires, plus ou moins petites, plus ou moins nombreuses et formant parfois des aggrégats dans les sinus, comprimant alors les travées hépatiques, ce qui entraîne une souffrance des hépatocytes, comme il est décrit dans un cas de LEBOUC où les cellules hépatiques sont anisonucléées, à noyau hyperchromatique.

Des nodules sont souvent entourés de sclérose intersticielle, d'importance variable mais plutôt discrète.

Dans un autre cas de LEBOUC les zones scléreuses étaient également périportales et intertrabéculaires, la sclérose périnodulaire était riche en néocanalicules biliaires. Dans notre cas, aucun élément de fibrose n'a été relevé.

D'autres lésions spécifiques ont été signalées ailleurs : LEBOUC a trouvé une hyperplasie des éléments Küpfériens dans les 4 cas où une ponction biopsie du foie a été faite : hyperplasie modérée dans 2 cas et plus intense dans les 2 autres. Ce type de lésion serait précoce.

Nous n'avons pas vu de dépôt protéique acidophile et homogène dans les sinus, ni de dépôt amyloïdique ; par contre, nous avons observé des dépôts d'hémosidérine qui pour beaucoup sont fréquents et préexistent aux transfusions,

.../...

Quant aux lésions banales constatées : congestion et stase sinusale ont été également notées dans notre cas; Il en est de même de la ballonisation et de la vacuolisation de certaines cellules hépatiques.

On signale la possibilité de stéatose, d'atrophie plus ou moins parcellaire du parenchyme hépatique.

Jamais n'ont été rapportés des signes de cirrhose.

.../...

- CHAPITRE III -

COMMENTAIRES DES FAITS OBSERVES

A) Atteinte hépatique clinique :

Toute anomalie morphologique ou histologique du foie observée chez un myélomateux n'est pas obligatoirement dûe à son myélome : c'est ainsi que sur 51 cas, GLENCHUR, ZINNEMAN et WENDELL ont trouvé 8 gros foie sans infiltration myélomateuse dont 2 étaient cirrhotiques et un avait une surcharge graisseuse.

L'Hépatomégalie est dûe ici soit à la stase circulatoire ou à la dégénérescence graisseuse, soit plus rarement à l'infiltration plasmocytaire sinusale et / ou portale : exceptionnellement à l'infiltration paraamyloïde. Ces différents mécanismes peuvent être intriqués.

Quant aux petites différences d'avec le tableau clinique classique, certaines pourraient s'expliquer par un déficit en Immunoglobulines (Ig) très marqué : telles sont les infections pulmonaires récidivantes, l'altération nette de l'état général . Le déficit en Ig est d'autant plus grave qu'il porte le plus souvent sur la fraction Ig G, composante la plus importante des Ig.

Les signes hémorragiques sont dûs à la thrombopénie, à l'action anitcoagulante et capillarotoxique de la paraprotéine mais seraient peut-être exagérés par la diminution des facteurs protéiques de la coagulation dont le lieu de génèse est le foie.

Quant à l'atypie ou à la discrétion des signes osseux, il est difficile de leur attribuer un sens particulier.

B) - L'atteinte hépatique histologique -

Quelques faits sont à souligner d'emblée :

.../...

1°) Toute plasmocytose hépatique n'est pas obligatoirement d'origine myélomateuse ; elle peut se voir dans les cirrhoses et dans d'autres hémopathies...

2°) Dans le foie du myélome, ce ne sont pas des cellules inflammatoires qu'on trouve, mais des cellules anormales, qui peuvent réaliser toutes une gamme allant de la cellule myéloblastique jusqu'à la cellule la plus mature, la plus différenciée : le plasmocyte avec toute une série de formes intermédiaires (GESCHICKTER, COPELAND, CHURG et GORDON).

Ce sont là des cellules qui ressemblent aux éléments médullaires: nucléoles éosinophiles, chromatine disposée à la périphérie du nucléole, cytoplasme basophile et vacuolé.

3°) Il faut insister sur la difficulté d'identifier avec certitude les cellules myélomateuses et de les différencier des cellules de nature inflammatoire, histiocytaire.

4°) Il faut noter aussi la notion de précocité des lésions hépatiques révélée par ponction biopsie du foie (LEBOUC), précocité de la diffusion de la maladie alors que les autopsies ne montrent souvent que les lésions tardives.

Le mode de dissémination :

La plupart de ceux qui se sont penchés sur le mode d'envahissement à distance dans la maladie de KAHLER ont soulevé deux hypothèses pathogéniques :

- envahissement par métastases ?
- naissance autochtone ?

Si certains optent plutôt pour le premier mécanisme que pour le second ou vice-versa, d'autres jugent les 2 mécanismes équivalents et également possibles.

.../...

Considérons ces 2 modes de dissémination et les arguments en faveur de chacun.

I°) Mode métastatique

Il s'agit d'une migration des cellules par voie sanguine ou lymphatique, en l'occurence au cours du myélome par voie sanguine exclusive, de telle manière que les élemants cellulaires s'acheminant dans le courant sanguin puissent atteindre tous les tissus de l'organisme, s'y fixer pour former des tumeurs filles.

On peut observer dans ce cas le développement de métastases nodulaires, multiples et disséminées à différents organes : il s'agit là du même processus que celui des métastases d'une tumeur d'origine épithéliale par exemple.

2°) La naissance autochtone :

La maladie de KAHLER est une affection primitive du système réticulo-endothélial, ce système est ubiquitaire, même en dehors des organes spécialisés (ganglions, moelle, rate etc...) et quand certaines conditions biologiques particulières existent, des éléments tumoraux naissent dans les différents points où existe ce système réticulo-endothélial sans que la migration cellulaire ne soit nécessaire.

- Nombreux sont les arguments en faveur des 2 mécanismes.

- Arguments en faveur du premier :

- l'existence de foyers sous capsulaires dans le foie et les ganglions par exemple, le caractère nodulaire de l'infiltration du foie, de la rate...

- l'existence de cellules isolées ou en petits groupes dans la lumière vasculaire tels les capillaires du rein ou les sinusoïdes du foie se rencontre fréquemment : I4 cas sur 30 relevés par CHURG et GORDON.

Ces cellules "néoplasiques" peuvent réaliser un envahissement plus massif et détruire les tissus adjacents.

.../...

Les cellules myélomateuses naissant des éléments médullaires atteignent promptement le courant sanguin, réalisant à l'extrême un état leucémique avec passage d'un nombre important de cellules dans le sang (CHURG et GORDON), l'état leucémique n'étant pour la plupart qu'une variante anatomique du myélome.

- Arguments en faveur du second mécanisme :

- Dans certains cas, envahissement exclusif des organes hématopoétiques.

- Existence de lésions mal limitées sous forme de petits infiltrats ou d'homogénéisation diffuse.

- LOWENHAUPT trouve aux cellules myélomateuses une origine autochtone particulière ; le revêtement endothélial splénique.

- LEBOUC relève un autre élément en faveur de cette hypothèse: l'hyperplasie des éléments Küpfériens qui fait évoquer une métamorphose de ces cellules vers un aspect plasmocytaire.

- En acceptant que la cellule myélomateuse naisse de la cellule réticulo-endothéliale, que cette cellule soit de localisation préférentielle dans les organes riches en tissu réticulo-endothélial. HAYES et collaborateurs penchent plutôt pour l'hypothèse d'une origine autochtone sans toutefois rejeter la possibilité de métastases.

- FAUVERT et MALLARME soutiennent également le processus de naissance autochtone.

GESCHICKTER et COPELAND ayant trouvé des cellules dans les vaisseaux d'un bon nombre de cas, préfèrent l'explication métastatique.

Plus récemment PASMANTIER et AZAR en étudiant leurs 57 Autopsies, devant l'évidence de l'extension intravasculaire et devant l'envahissement des organes autres que les organes lymphoréticulaires pensent que les disséminations à distance dans le myélome sont plutôt des métastases que des noyaux de naissance autochtone.

.../...

L'envahissement intéresse d'abord les régions proches des os : en particulier les lieux de fractures pathologiques. L'extension des cellules myélomateuses entre les fibres du collagène se fait fréquemment sous "forme linéaire" : forme identique à celle des cellules carcinomateuses s'alignant en " file indienne".

Des groupes de cellules myélomateuses ont été vus également dans les veinules aussi bien dans les surfaces vertébrales que dans les canaux vasculaires, y compris les sinus hépatiques.

Enfin, les dépôts myélomateux semblent se conduire comme des métastases carcinomateuses comprimant le tissu normal environnant et infiltrant les espacesinterstitiels de quelque organe.

Pour notre part, nous pensons que ces 2 modes peuvent parfaitement jouer simultanément.

Nous estimons que la dissémination sanguine est la règle mais les cellules ne trouvent pas toujours des conditions biologiques satisfaisantes pour se développer et former des tumeurs filles.

Dans le cas particulier des atteintes hépatiques , on constate plus particulièrement dans notre observation que la dissémination se fait sur le mode leucosique, c'est à dire que les cellules cheminent le long des vaisseaux et dans leur cavité, viennent s'accoler aux parois vasculaires, puis passent à travers les parois des capillaires et atteignent le tissu conjonctif sous forme de manchons périvasculaires.

A partir de ces manchons, les éléments cellulaires gagnent de proche en proche pour constituer des nappes plus ou moins importantes, ne détruisant pas obligatoirement le parenchyme mais pouvant l'étouffer progressivement.

C'est ce mode de dissémination identique qu'on retrouve dans les leucémies accompagnées d'une atteinte tissulaire.

.../...

Nous avons observé en même temps la présence d'éléments jeunes, arrondis, éléments souches en migration, dans les capillaires sinusoïdes du parenchyme hépatique respectant intégralement les éléments cellulaires de voisinage.

Des migrations se produisent simultanément à travers les parois capillaires et sanguines du tissu conjonctif portal et réalisent des nappes beaucoup plus importantes dans ce tissu.

Il est intéressant de remarquer que lorsque ces disséminations se produisent, l'histologie met en évidence des cellules qui permettent une migration sur le mode leucosique mais n'identifie pas toujours les plasmocytes ; les cellules observées sont en effet des cellules souches, jeunes, à gros noyau actif et à cytoplasme peu marqué. C'est généralement parce que cette lésion se trouve en période de croissance et ce sont les éléments jeunes de la lignée hémohistioblastique qui apparaissent en majorité. Ce n'est que ça et là que quelques éléments plasmocytaires se différencient, qui d'ailleurs pour la plupart du temps sont mieux vus sur les étalements par frottis que sur les coupes histologiques

Dans le cas particulier de l'atteinte hépatique, deux hypothèses peuvent être envisagées.

I°) Le parenchyme hépatique est-il préalablement altéré du fait de l'existence d'une maladie de KAHLER généralisée avec retentissement fonctionnel et biologique. Dans ce cas, ce n'est pas obligatoirement l'atteinte hépatique par les cellules de Kahler qui provoque ces modifications du parenchyme hépatique, mais une altération toxique ou toxi-infectieuse qui provoque les modifications dites d'hépatite que nous avons observées.

Si une masse importante de parenchyme est ainsi altérée par de telles modifications, le syndrôme biologique apparaît.

.../...

Il est dès lors possible que ce foie fragilisé par cette atteinte fonctionnelle et biologique, soit susceptible de mieux recevoir les cellules en migration qui, dès lors, s'y fixent et s'y développent pour former une atteinte secondaire.

2°) Ou bien, l'atteinte parenchymateuse hépatique est primitive, les cellules de KAHLER viennent s'y fixer même si elles respectent les éléments cellulaires, peu à peu, elles absorbent le flux sanguin et les principes nutritifs, et asphyxient progressivement les cellules hépatiques sans les détruire directement. Le parenchyme présentera des signes de souffrance ultérieure.

C) Discussion de la valeur du Syndrôme Biologique de la Souffrance Hépatique :

Si l'étude de l'atteinte anatomique du foie au cours de la maladie de KAHLER apparaît certaine dans certains cas, l'étude du syndrôme biologique et fonctionnel se heurte à l'interprétation des résultats, essentiellement en ce qui concerne le métabolisme protéique, du fait même de la dysprotéinémie.

C'est ainsi que l'altération des tests de floculation ne traduit pas une atteinte hépatique inflammatoire, ou un trouble fonctionnel mais reflète seulement les troubles des protéines (FAUVERT, MALLARME, BOUSSER).

Par ailleurs, on reste frappé de la discordance des perturbations des tests hépatiques :

Les tests explorant la fonction biliaire sont normaux, alors que les tests d'insuffisance cellulaire ne vont pas tous dans le même sens : les tests de cytolyse sont pratiquement normaux alors que le trouble des fonctions métaboliques est plus ou moins marqué, il est modéré pour les facteurs de la coagulation, la fréquence et l'importance des troubles hémorragiques étant plutôt liées à la thrombopénie et au fait que les protéines sériques anormales sont responsables de troubles circulatoires et de troubles complexes de la coagulation. .../...

Il est plus intense comme dans notre cas, pour le métabolisme lipidique : lipides totaux effondrés.

- Cholestérol total effondré
- Cholestérol estérifié effondré

Mais rapport cholestérol total est conservé ; [illegible] cholestérol est.

Ceci s'observe au cours des hépatites dégénératives, des cirrhoses atrophiques où la régression des acides gras est parallèle à celle du Cholestérol.

La spécificité des tests utilisés en exploration hépatique est difficile à préciser mais certaines épreuves fonctionnelles semblent assez fidèles : ce sont celles qui traduisent l'activité enzymatique du foie, activité qui permet de maintenir l'homéostasie, la perturbation d'une constante sanguine (dans le cas présent, du cholestérol total et estérifié), témoigne d'une lésion hépatique. Mais nous allons envisâger en détail la valeur de ces constantes dans un paragraphe ultérieur.

Enfin, l'épreuve d'épuration de la Bromo-Sulfo-Phtaléine qui explore le fonctionnement global hépatique a donné un résultat inattendu dans notre observation où l'atteinte histologique est manifeste : l'élimination de la B.S.P. est normale alors que dans notre second cas, elle est retardée.

L'épreuve de la B.S.P. est certainement un bon test, assez fidèle et précis pour explorer simultanément la quantité de tissu hépatique fonctionnel et le débit sanguin qui traverse le foie mais l'on sait que pour qu'il y ait une perturbation des tests biologiques hépatiques, il faut que près de 50 % du tissu hépatique ne soient plus fonctionnels ; d'autre part, toutes les épreuves n'ont pas le mêmeseuil de sensibilité, c'est à dire qu'elles ne sont pas nécessairement altérées en même temps. Il est possible qu'une mesure de l'élimination de la B.S.P. faite plus tardivement aurait montré un retard d'élimination.

.../...

On peut envisâger que du fait de la maladie, il y a au début une souffrance cellulaire globale modérée, portant sur l'activité de synthèse (d'estérification, de conjugaison) de l'hépatocyte et que, dans un temps ultérieur, les autres fonctions, telles la fonction d'épuration en particulier se trouvent altérées.

Dans notre second cas au contraire, les résultats sont plûtôt concordants : perturbation des tests de floculation, rétention modérée de la B.S.P. qui permet d'affirmer l'atteinte hépatique. Le fait que le fragment prélevé s'est révélé normal, n'entraîne pas l'intégrité de tout le parenchyme hépatique restant.

Nous pensons que c'est là un argument qui porte à croire qu'effectivement le primum movens du syndrôme biologique n'est pas l'infiltration plasmocytaire mais que ces perturbations biologiques découleraient plûtôt de la maladie elle-même favorisant dans certaine cas l'appel et la prolifération des cellules dans cet organe.

D) Valeur de l'Hypocholestérolémie en tant que signe Hépatique

Les taux de cholestérol que nous avons rapportés ont été dosés par la réaction au chlorure ferrique, basée sur une technique colorimétrique. Elle consiste à apprécier la coloration violette que donne le cholestérol (après extraction des lipoprotéines qui sont les protéines porteuses) en présence d'acétate ferrique en milieu acétique et sulfurique. Cette réaction n'est qu'une variante de la réaction de LIEBERMANN et les résultats normaux qu'elle donne sont : 1,70 à 2,30 g/l pour le cholestérol total et 1 à 1,4 g/l pour le cholestérol estérifié.

Ce point étant précisé, il est possible de discuter la signification d'un taux de cholestérol abaissé.

L'hypocholestérolémie peut s'observer dans des circonstances bien variées, ce qui, à priori permet de suspecter la multiplicité de ses mécanismes étiologiques et physiopathologiques.

On la rencontre au cours des états infectieux et fébriles où pour certains (GRIGAULT) elle constitue un élément pronostique. .../...

Au cours des carences et troubles nutritionnels : le rôle du foie a été évoqué dans une observation de BOULIN et collaborateurs alors que LEREBOUILLET l'a signalée chez des alcooliques en dehors de toute cirrhose ; toutefois, il s'agit là souvent d'hypocholestérolémie modérée.

Au cours d'hémopathies : dans l'anémie hémolytique constitutionnelle et dans les dysglobulinémies: maladie de WALDENSTRÖM et le cas qui nous intéresse plus particulièrement la maladie de KAHLER.

Enfin, au cours d'affections hépatiques : pour certains (DEBRAY et Mme ETIENNE), la signification de l'hypocholestérolémie n'est pas univoque et son existence n'est pas constante ; néanmoins, dans les atteintes hépatiques graves : que ce soit les hépatites ictérigènes graves, les formes mortelles d'hépatite ou les cirrhoses, la baisse du cholestérol à une valeur pronostique certaine.

Si la baisse du cholestérol total (parallélement souvent à la baisse des lipides totaux) peut relever de diverses étiologies, la baisse du cholestérol estérifié dans nos observations, jointe dans un cas à une atteinte histologique du foie et dans l'autre à une perturbation de l'élimination de la B.S.P. nous a orientés vers une origine hépatique.

Le cholestérol total a une origine double.

I°) Origine exogène et l'alimentation jouerait peut-être un rôle de contrôle dans le maintien de cette constante biologique : l'excès d'apport éliminerait du synthèse et vice versa ; dans cette régulation, le foie joue un rôle en raison de la fonction d'excrétion biliaire de cette substance.

2°) Origine endogène dans laquelle le foie a un rôle prépondérant, rôle majeur également dans le maintien du rapport de ses fractions libre et estérifiée.

Ceci a été démontré expérimentalement : FRANKE et MALGYNSKI en réalisant une hépatectomie totale chez le chien ont observé une baisse progressive du cholestérol total et une baisse importante du rapport

.../...

cholestérol estérifié , ces résultats ne s'observent que lorsque l'hépa-
cholestérol total
tectomie est étendue : 4/5, par contre quand l'hépatectomie est partielle, quand il y a destruction d'une partie seulement du parenchyme hépatique par une substance toxique (expérience d'intoxication phosphorée du Professeur FIESSINGER), l'on constate une baisse passagère du cholestérol estérifié.

En clinique, on observe ces mêmes perturbations dans les insuffisances hépatiques d'origine diverse (hépatites infectieuses, cirrhoses, cancer primitif ou secondaire avancé, abcès du foie...), c'est d'abord une chute modérée du cholestérol estérifié isolée puis au fur et à mesure que l'atteinte hépatique devient plus marquée, survient une baisse parallèle du cholestérol total.

Il y a donc au début de l'atteinte cellulaire hépatique u une diminution du rapport cholestérol estérifié . alors que lorsque
cholestérol total
l'atteinte devient étendue, les deux fractions diminuent toutes les deux, plus ou moins parallélement et le rapport cholestérol estérifié redevient
cholestérol total
normal : 60 à 70 % ou à peine modifié. D. FAUVERT, distinguait ainsi :

I°) Le syndrôme cholestérolique de l'insuffisance hépatique mineure "avec diminution de la fraction estérifiée et diminution du rapport cholestérol estérifié
cholestérol total

2°) Le syndrôme cholestérolique de la grande insuffisance hépatique avec abaissement des deux fractions et rapport normal.

Nous pensons que nos deux cas ont présenté ce deuxième syndrôme, quoique peut-être majoré par d'autres facteurs : dénutrition...

.../...

En fait, si la baisse du cholestérol total peut se voir dans des circonstances si variées (citées plus haut), pouvant résulter de la baisse ou de l'absence de l'apport exogène, nous avons tendance à admettre que, dans tous les cas, il existe un facteur de participation hépatique, cette atteinte peut résulter d'une carence globale de l'organisme en éléments énergétiques tels L'A.T.P., l'Acétyl coenzyme A, et cette carence fait que la cyclisation des acides gras non saturés en cholestérol devient très diminuée. La chute de la fraction estérifiée ne traduit pas obligatoirement une perturbation de la fonction d'estérification mais peut-être liée simplement à la baisse initiale du cholestérol total. Par contre, l'estérification du cholestérol est une fonction primordiale et exclusive de la cellule hépatique (grâce à l'estérase hépatique). C'est donc l'exploration simultanée des deux fractions estérifiée et libre du cholestérol qui constitue un bon test d'appréciation de la fonction hépatique.

.../...

- CHAPITRE IV -

AUTRES LESIONS HEPATIQUES POSSIBLES AU COURS DU MYELOME

Dans cette affection qui est à la fois une "ostéose, une hémopathie et une dysprotéinémie", l'atteinte hépatique présente souvent les caractères que nous lui avons étudiés mais elle peut révéler d'autres aspects :

- Amylose
- Hépatite rétentionnelle
- Hépatite cytolitique etc...

I°) L'Amylose

L'amylose au cours du myélome n'est pas très rare (une centaine d'observations rapportées en 1968), la fréquence varie de 15 à 20 % selon les statistiques ; quant à l'atteinte hépatique, elle est rare (tel le cas d'amylose hépatique rapporté par DAHLIN, diagnostiqué par la Ponction Biopsie du Foie avant le diagnostic même du myélome).

Tous les auteurs (BOUSSER, DEBRAY, LEBON...) trouvent que les dépôts amyloïdes se localisent comme dans l'amylose systématisée primitive au niveau du tube digestif, de l'appareil cardiocirculatoire, de la peau... alors que les localisations de l'amylose secondaire aux suppurations pronlongées : rate, reins et foie sont rares.

Cette amylose pose des problèmes de pathogénie générale très discutés : "L'infiltration amyloïde serait le résultat de l'aggrégat ou du mélange de la protéine du BENCE-JONES avec le tissu proteine et / ou les polysaccharides " (DONNELLY et GRAHN).

L'observation de dépôts protéiques périvasculaires, intertrabéculaires, dans le cytoplasme des plasmocytes serait assez fréquente (H. LICHTENSTEIN et G.PENDE), ils se présentent sous forme de substance homogène, importante parfois au point de réaliser l'aspect d'amylose véritable qui peut entraîner une compression progressive du parenchyme hépatique avec dissociation et hypotrophie des travées.

.../...

D'après LICHTENSTEIN les hépatocytes présentent un cytoplasme vacuolisé, des noyaux inégaux, parfois volumineux. La plasmocytose intra-hépatique est dans ces cas, faible ou même absente.

Des auteurs se sont plus particulièrement intéressés à cet aspect : SKINNER et Collaborateurs (1966) dans une observation, BACCI et Collaborateurs (1968) dans deux cas ont observé au microscope optique et électronique la présence d'un dépôt amyloïde dont la structure est faite de filaments plus ou moins agglomérés dans l'espace Porte, plus précisément entre les sinusoïdes et les hépatocytes qui apparaissent comprimés et déformés.

Ces auteurs n'ont jamais trouvé de structure fibrillaire ni dans les hépatocytes ni dans les cellules de KUPFER, ils considèrent ces filaments extracellulaires.

Plus récemment G.PENDE et collaborateurs ont étudié l'aspect histologique et histochimique de l'amyloïdose hépatique à propos d'un cas de myélome gamma dont l'hépatomégalie était évidente : cette substance amyloïde apparaît éosinophile, homogène, P.A.S. positive, fluoreseente à la thioflavine S et métachromatique au bleu de toluidine ; les hépatocytes qui sont hypotrophiques présentent par ailleurs des phénomènes de dégénéreseence graisseuse granuleuse etc..., le nombre des cellules de KUPFER semble non modifié, mais par contre, leur aspect présente des anomalies : oedème, vacuolisation, présence de granules P.A.S positifs, intracytoplasmiques, les fibroblastes sont assez rares ; les plasmocytes et autres éléments du conjonctif sont absents.

Par contre, au niveau des espaces hépatobiliaires, les fibroblastes apparaissent nettement plus nombreux mais on ne trouve pas d'amylose comme dans l'espace Porte..

La paroi des vaisseaux artériels et veineux apparaît hyaline et un peu épaissie par une couche assez fine de substance amyloïde déposée au niveau de l'intima.

.../...

Depuis quelques années, grâce à l'utilisation combinée de méthodes d'extraction, de fractionnement, d'analyses physicochimiques et immunologiques, de l'emploi de la microscopie électronique, de la diffraction aux rayons X, on sait que quelle que soit la cause, l'amylose a les mêmes caractères structuraux, physiques et chimiques. Ainsi en microscopie optique, l'amylose apparait comme une substance homogène et ésinophile (COHEN et CALKINS en 1959, CESAR en 1960 et 1961) ; en microscopie électronique, elle est de structure fibrillaire, structure dûe à la disposition dans l'espace des molécules scléroprotéiques (COHEN en 1965), SHIRAMA et COHEN en 1967), molécules analogues à celles des fibres collagénes et réticulaires.

2°) L'ictère au cours du myélome

C'est une éventualité peu fréquente. Le plus souvent, il s'agit d'un ictère de type cytolitique avec transaminases, isoenzymes, phosphatases élevées, alors que les facteurs de la coagulation sont abaissés.

Parfois c'est une hépatite infectieuse de survenue fortuite et dont l'évolution est souvent régressive et favorable.

Plus fréquente est l'hépatite transfusionnelle, d'évolution variable. LEBOUC a cité une observation d'un malade qui a présenté un ictère grave, fatal, ce patient avait reçu de multiples injections parentérales, et l'autopsie a montré une cytolyse massive et une sclérose mutilante, jeune et importante.

Des hépatites cytolitiques d'origine médicamenteuse, dûes à l'uréthane, cyclophosphamide ont été signalées, origine prouvée grâce au test de transformation lymphoblastique en présence du produit incriminé.

Des ictères d'allure cholostatique ont été observés après administration d'anabolisants, d'uréthane également lorsqu'il est utilisé pendant longtemps, on peut voir alors à la longue un syndrôme

.../...

d'hypertension portale par fibrose des veines centrolobulaires et des espaces présinusoïdaux, ces ictères médicamentaux régressent généralement à l'arrêt de la thérapeutique mais l'ictère rétentionnel peut être dû aussi à l'infiltration myélomateuse progressive, ictère par l'obstruction des voies biliaires intrahépatiques ; il s'y associe en général une infiltration splénique avec splénomégalie (PATTE D.).

.../...

- CHAPITRE V -

DEDUCTIONS PRONOSTIQUES ET EVENTUELLEMENT THERAPEUTIQUES

Si la localisation hépatique au cours du myélome nous paraît dans cette étude relativement fréquente, sa survenue modifierait-elle le pronostic de la maladie ?

On sait que l'évolution du myélome est toujours fatale à plus ou moins longue échéance ; il y a quelques années, la moyenne de survie était appréciée aux alentours de deux ans après le début des symptômes.

Actuellement, cette notion n'est pas exacte, car il existe des formes à évolution lente où on observe même des périodes de rémission ; amélioration clinique et biologique et des formes plus sévères, à évolution rapide. Dans ce deuxième groupe, on rencontre souvent des lésions osseuses importantes, diffuses, des complications rénales ou neurologiques, des troubles hémorragiques, une plasmocytose sanguine élevée.

Plusieurs auteurs (LUMB et PROSSOR cités par HAYES et BENNETT ; J. OLMER, MONGIN et DENIZET) pensent que le pronostic dépend également des anomalies cytologiques des plasmocytes : atypies nucléaires, mitoses etc...

OLMER et collaborateurs ont trouvé que les myélomes dont le type électrophorétique est Alpha ou Béta serait plus évolutif mais tous ces caractères n'ont pas la valeur de critères absolus.

LUMB et PROSSOR ont trouvé que les caractères cytologiques de mauvaise augure étaient plus fréquents dans les cas de myélomes avec envahissement extramédullaire, viscéral.

HAYES et BENNETT ont fait des constatations dans le même sens mais ont précisé qu'il n'y a pas de lien étroit entre les signes de malignité cellulaire et les atteintes extraosseuses.

.../...

PASMENTIER et AZAR ont trouvé que les cas de Myélome avec cellules peu différenciées ont la survie la plus longue et plus grande est la durée de survie, plus grande est la tendance des cellules différenciées à évoluer en des formes anaplasiques, moins différenciées.

Plus récemment, EDWARDS et ZAWADZKI ont conclu de leurs observations que le pronostic est peut-être meilleur dans les cas de myélome avec envahissement viscéral : PASMENTIER et AZAR expliquent ce fait par l'hypothèse suivante: plus la survie est longue, plus le pronostic est meilleur, plus l'envahissement "extrasquelettique" a le temps de se développer.

FAUVERT, MALLARME, HARTMANN, ORCEL pensent que les formes sans atteinte viscérale et nerveuse, à cytologie plasmocytaire adulte sont de meilleur pronostic et présentent des possibilités de rémission.

Notre étude sur deux cas, dont l'un avec atteinte hépatique histologique et biologique et l'autre avec atteinte hépatique biologique ne nous permet pas de tirer des conclusions statistiques valables quant au rôle pronostique de l'atteinte hépatique au cours de la maladie de KAHLER.

Il semble bien que la fréquence et l'importance de l'anémie mie, et même de la pancytopénie, ainsi que celle des infections pulmonaires, que l'altération de l'état général très marquée quand il y a un foie "myélomateux" soient des éléments de pronostic fâcheux et ceci à brève échéance.

Quant au caractère biologique plus particulièrement intéressé : l'hypocholestérolémie (parallèle à l'hypolipidémie), c'est plutôt sa chute progressive et surtout celle de sa fraction estérifiée qui apporte un critère pronostique. En effet, les variations du taux du cholestérol total et estérifié traduisent l'évolution soit régréssive , soit progressive de l'insuffisance hépatocellulaire et la baisse progressive du cholestérol total ainsi que celle du cholestérol estérifié est un élément pronostique péjoratif au cours des maladies du foie, dont les étiologies sont multiples.

.../...

Nous empruntons à FAUVERT sa comparaison de la valeur des variations du cholestérol total et estérifié dans les atteintes hépatiques d'origine Kahlérienne dans le cas présent à celles de l'urée dans les néphrites.

Il est certain que le pronostic du myélome n'est pas tellement modifié par l'atteinte hépatique et qu'il reste tributaire pour l'essentiel, des complications rénales et hématologiques, cependant l'atteinte du foie peut contribuer à précipiter l'évolution de la maladie : cas d'un de nos malades.

Il est regrettable que nous n'ayons pu faire un bilan évolutif chez la deuxième malade qui n'a pu être suivie même indirectement et en consultation.

Pour ce qui est de la thérapeutique, un de nos deux cas à été traité uniquement par le MELPHALAN à la dose de 4mg/ par jour (= deux comprimés), il a reçu par ailleurs des médications adjuvantes (sang, vitamines etc...), l'évolution a été rapidement fatale, la cholestérolémie a diminué peu à peu et la malade est finalement décédée dans un tableau cachéctique et hémorragique avec insuffisance rénale alors que l'ALKERAN n'a pas entraîné de déficit hématologique important.

Notre deuxième cas a été traité simultanément par L'ALKERAN à la dose de 5 mg/jour pendant 13 jours puis 2 mg/ jour et par la CORTICOTHERAPIE à la dose initiale de 60 mg/ jour de PREDNISONE puis à doses dégressives.

Le traitement adjuvant comportait des transfusions, des antalgiques, des antibiotiques, des vitamines et par ailleurs l'héparinothérapie pour éviter le risque thrombotique : dans ce cas, nous avons assisté à une évolution favorable avec diminution de l'hyperprotidémie, dont le taux étaitndevenu normal à la sortie.

L'hypocholestérolémie s'est progressivement corrigée, de même que l'hypolipidémie.

.../...

Nous pensons que dans les cas favorables, le traitement entraîne une correction de l'hypocholestérolémie initiale, une normalisation de la masse sanguine.

Par contre la numération érythrocytaire, leucocytaire et plaquettaire, n'a pu être corrigée.

Nous n'avons pas utilisé dans notre traitement de cyclophosphamide mais on sait que s'il est plus facilement maniable que L'ALKERAN, celui-ci donne des succès plus spectaculaires sur l'état général et fonctionnel et qu'au total les deux médicaments ont une action similaire, égale (séries d'études comparatives récentes réalisées aux ETATS-UNIS).

L'hormonothérapie qui donne chez l'animal de bons résultats (expériences de DOUGLASS, SIKA, LEVEEN) ne semble pas d'effet certain chez l'homme et pour ce, nous ne l'avons pas utilisée.

Le traitement de base reste le MELPHALAN associé à la CORTICOTHERAPIE, de préférence à doses fortes et en cures discontinues ; l'effet a été heureux dans un de nos deux cas, en particulier sur l'hypocholestérolémie mais la stimulation probable de l'activité du parenchyme hépatique encore fonctionnel a été probablement transitoire car la biopsie hépatique de contrôle ne montrait guère d'amélioration et ce n'est pas à propos d'un cas qu'on peut affirmer que le traitement corrige ou améliore l'hypocholestérolémie.

Si l'amélioration de l'état général, de la Protidémie de la cholestérolémie... pouvait faire prévoir une rémission, le bilan hématologique par contre laissait craindre une rechute.

Nous croyons que le traitement dans beaucoup de cas, permet une survie plus longue et qu'il améliore beaucoup tant les éléments cliniques que biologiques, que ce soit dans la forme classique du Myélome ou dans la forme avec atteinte hépatique comme dans le cas présent mais de toute façon, cette atteinte ne semble être qu'un élément relativement secondaire du pronostic et de la conduite thérapeutique au cours de la maladie de KAHLER.

.../...

- CONCLUSIONS -

L'atteinte hépatique au cours de la maladie de KAHLER reste cliniquement rare mais serait plus fréquente en tenant compte d'un bilan fonctionnel précis et de la ponction biopsie systématique du foie ou d'une analyse histologique plus poussée de la glande hépatique sur la table d'autopsie.

Cette atteinte paraît très souvent associée à une atteinte splénique et ganglionnaire.

Le diagnostic se discute sur le volume du foie, les tests hépatiques, l'hypocholestérolémie et surtout la ponction biopsie.

L'atteinte biologique fait envisager deux hypothèses :
- une atteinte biologique précoce du foie qui conditionnerait la localisation hépatique ultérieure ?
- une atteinte d'emblée par les cellules malignes et tentissement biologique secondaire ?

La comparaison de notre observation positive au point de vue hépatique avec d'autres observations où le syndrôme biologique était apparent sans qu'on n'ait pu mettre en évidence de cellules myélomateuses en migration dans le foie lui-même, serait plutôt en faveur de la première hypothèse pathogénique, c'est-à-dire du fait que les altérations fonctionnelles sont dûes à la maladie et qu'elles préconditionnent la localisation des cellules malignes, mais ceci n'est qu'une hypothèse qui mériterait des vérifications ultérieures.

Enfin le pronostic et la thérapeutique ne paraissent pas être infléchis ou modifiés de façon évidente par cette atteinte hépatique.

L'évolution du myélome reste essentiellement fonction de l'atteinte rénale.

- BIBLIOGRAPHIE -

ABDALLALI OULD BAH

Les atteintes pleuropulmonaires et cardio-vasculaires au cours du Myélome multiple.

Thèse N° 558 p. 27 à 30 et 35 à 38

J.BOUSSER

Les myélomes : formes cliniques et anatomo-cliniques

Revue du praticien 1968 tome 18 N° II p. 1677 et suivantes.

J. CHURG and ALVIN GORDON

Multiple myéloma with unusual viscéral involvement

Archives of Pathology 1942 p. 546 à 553.

J. CHURG, MD, and ALVIN J.GORDON, MD.

Multiple Myéloma : lesions of the extra-osseous hematopoetic System

Journal of clinical pathology 20,1950 p. 934 à 945.

J. DEBRAY et Mme J.ETIENNE

Les Hypocholestérolémies.

Gazette médicale de France tome 17 N° 32 du 5.12.1970. p 6907 à 6915

J. DEBRAY et M. KRULIK

Les Plasmocytomes isolés.

Entretiens de BICHAT, Medecine 1971 p. 37 à 40.

F. DELBARRE

Le Myélome multiple des os

Thèse N° 1033 (PARIS 1951) chapitre 3 page 42

W.J. DONNELLY.MD, EVERETT P.GRAHN

Extraosseous manifestations of Multiple Myeloma

Medicis Clinics North America 1965, 49 N° I p. 229 à 240.

H. O. DOUGLASS,SIKA,LEVEEN

Plasmocytome : Une tumeur moins fréquente que l'on ne pense de l'intestin grêle.

Cancer (Philadelphie) Août 1971, 28, N° 2 p. 456 à 460.

.../...

G.A. EDWARDS and Z.A. ZAWADZKI

Extraosseous lesions in plasma cell myeloma : a report of six cases
American journal of Medecine I967 P. I94 à I99.

Mme, FAUVERT, DENIS[illegible]

Le cholestérol estérifié : test d'insuffisance cellulaire du foie
thèse N° I56 (Paris I942 P. 27 à 29, 80-8I et 90 à 97.

FAUVERT, R et HARTMANN L.

l'exploration fonctionnelle du foie Masson édition
Masson édition Paris I953.

H. GLENCHUR, H.H. ZINNEMAN, W. H. HALL

A rewiew of fifty-one cases of Multiple Myeloma
A.M.A. Archives of Internal Medecine (February I959), volume I03
p. I73 à I82.

J. GORDON and J. CHURG

Visceral involvment in Multiple Myeloma
New-York Journal Medecine I949 N° 49, p. 282 et 283.

D.W. HAYES, W.A. BENNETT and F.J. HECK

Extramedullary lesions in Multiple Myeloma
Archives of Pathology I952, 53, p. 262 à 272.

HELLWIG

Extramedullary plasma cell tumors as observed in various localisations
Archives of pathology I943, p. 36 à 94.

P. LEBON

Myelomes :Etude diagnostique
Concours médical du I0 Avril I97I, 93-I5 p. 2720 à 273I.

J. LEBON, J. MESSERSCHMITT et J. AMOUYAL

Manifestations cliniques initiales du Myélome Multiple
La presse médicale du 28 Mars I956.

.../....

LEBOUC ROLAND

Contribution à l'étude clinique et biologique du Myélome Multiple
Thèse N° 682 (Paris I956) p. 20 et 36 à 40.

LE CHEVALIER

Le traitement du Myélome
Semaine des HOPITAUX de PARIS du 20 Janvier I97I p. 249 à 25I

H. LICHTENSTEIN.L, et JAFFE H.L.

Multipie Myeloma
Archives of Pathology I947, 44, p. 225 à 246

H. LICHTENSTEIN

Foie et Myélome
Progrès médical N° 56 de Mars I970 .p 82 à 84

J. MALLARME,R. FAUVERT,L. HARTMANN et L. ORCEL

Etude clinique et hématologique de la maladie de KAHLER
Revue du praticien Ier. Juin I959 tome 9 N° I6 p. I729 et suivantes.

J. MENKES,G. HERREMAN,J. L. PREUD'HOMME,P. GORDEAU et F. DELBARRE

Myélome à plasmocytes non excrétants (à propos de deux nouvelles observations).
Nouvelle presse médicale I972, I, N° 5 p. 309 à 3I2.

J. OLMER, MONGIN, MURATORE et DENIZET

Syndrôme extraosseux
Myélomes, macroglobulinémies et dysglobulinémies voisines.
Masson édition I96I p.

J. OLMER.M. MONGIN et DENIZET

Quelques considérations sur le Myélome Multiple (à propos de 25 cas)
Marseille Médical, 99ème année N° I, I962.

E. et S.PANAYOTOPOULOS,D.VALTIS,E.ROUSSIDOU

Observations cliniques et biologiques sur neuf cas de myélomatose
Journées médicales du Proche et du Moyen-Orient, IIème session, Téhéran, Octobre I962.

.../...

D. PATTE

Les manifestations viscérales de la maladie de KAHLER
Feuillets du praticien, I969, tome 34 N° 4 p. 235 à 242.

M.W.PASMANTIER,H.A.AZAR

Extraskeletal spread in Multiple Plasma Cell Myeloma : A review of 57 Autopsied Cases.
Cancer, January, I969 Vol. 3 p. I67 à I72

M. PLAUCHUS et Collaborateurs

A propos d'un aspect exceptionnel de la maladie à plasmocytes : le plasmocytosarcome digestif : première manifestation d'un myélome osseux multiple.
Lyon Médical, 24 Octobre I97I, 226,I6, p. 383 à 388

G. PENDE

Attei del congress della societa italiana di medecina interna
72ème Congresso (Octobre I97I),p. 290 à 292.

J.L. POTH et R.P. GEORGE

Ascite hémorragique : complication inhabituelle du Myelome Multiple
California-Medicis, (Septembre I97I), II5 N° 3, p. 6I à 64.

SACHS et Collaborateurs

Lipémie anormale et glucides dans le Myélome
Journal Of Medecine, I954, Volume I7 ,p. 662

SCAMPS, O'NEILL, POTH and NEWLAND

A case of multiple Myeloma terminating with acute myelomatic leukaemia
Journal of Australie (Novembre I97I), p. II29 et II30.

M. TULLIEZ,J.P.FENDLER,J. DUPREY,P. BEUVE MERY et D.FRITEL

Un cas de maladie de KAHLER avec Hypoglycémie
Medecine Interne (Avril I97I), I22, N° 4, P. 502 à 504.